

Η συστημική βιολογία είναι ένας τομέας που αναπτύχθηκε πολύ πρόσφατα αλλά βρίσκει όλο και περισσότερους υποστηρικτές. Η γενική ιδέα αφορά την ερμηνεία διάφορων βιολογικών συμβάντων χρησιμοποιώντας τη θεωρία των συστημάτων. Η έννοια του συστήματος χρησιμοποιείται εδώ και πάρα πολλά χρόνια από πολλές διαφορετικές επιστήμες με ισχυρό μαθηματικό υπόβαθρο. Έτσι λοιπόν, η εισαγωγή μιας τέτοιας έννοιας στη βιολογία έδωσε νέα ώθηση στην κατανόηση διαφόρων δομών και λειτουργιών.

Η κατανόηση των αποτελεσμάτων διαφόρων πειραμάτων ή μετρήσεων είναι συχνά δύσκολη ή αβέβαιη όταν δεν γνωρίζουμε πλήρως τον μηχανισμό που παράγει τα αποτελέσματα αυτά. Στην περίπτωση της βιολογίας, οι περισσότερες λειτουργίες ενός οργανισμού παραμένουν άγνωστες ακόμα και μετά από τόσα χρόνια παρατήρησης. Αντίθετα, προσπαθούμε να μαντέψουμε το «πώς» συνέβη κάτι με βάση διάσπαρτα ευρήματα, μετρήσεις μόνο συγκεκριμένων ποσοτήτων και εξωτερικά χαρακτηριστικά του φαινοτύπου του οργανισμού. Αυτή η προσπάθεια εμπεριέχει την κατά καιρούς εμφάνιση διαφόρων θεωριών, οι οποίες βασίζονται σε υπάρχοντα στοιχεία, αλλά με περαιτέρω έρευνα αποδεικνύονται λανθασμένες ή περιορίζεται η γενικότητά τους.

Σε αυτήν την προσπάθεια λοιπόν της εύρεσης των αιτίων με βάση τα αποτελέσματα, έρχεται να συνδράμει και η συστημική βιολογία. Όπως είδαμε στο πέμπτο Κεφάλαιο, σήμερα είναι δυνατό να γίνουν με μεγάλη ταχύτητα μετρήσεις βιολογικών ποσοτήτων, παράγοντας μεγάλες ποσότητες δεδομένων τα οποία όμως παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεκμετάλλευτα. Η συστημική βιολογία έρχεται να δώσει λύση στην κατάσταση αυτή, ενσωματώνοντας τα δεδομένα που παράγονται σε μαθηματικές θεωρίες και μοντέλα. Έτσι, η θεωρία της δομής και λειτουργίας του συστήματος επιβεβαιώνεται και ενισχύεται από τα δεδομένα ή καταρρίπτεται, οπότε οδηγούμαστε σε νέες ανακαλύψεις και θεωρίες, οι οποίες με τη σειρά τους μένει να επαληθευτούν.

Η συστημική βιολογία έχει το χαρακτηριστικό της συνεργασίας επιστημόνων από διάφορα πεδία, καθώς για τη δόμηση και επαλήθευση κάθε θεωρίας απαιτούνται γνώσεις από το πεδίο της βιολογίας, τα μαθηματικά, τη φυσική και την επιστήμη της πληροφορικής, καθώς και άλλους επιμέρους τομείς.

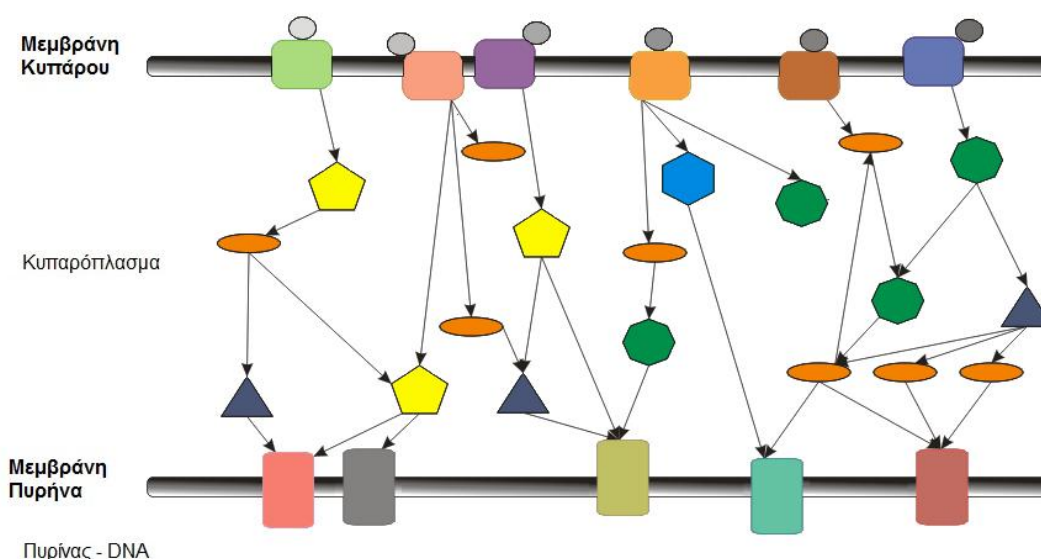
Η μεγάλη διαφοροποίηση, διερευνώντας ένα βιολογικό συμβάν από πλευράς συστημικής βιολογίας, έγκειται στο ότι δεν έχουμε απλά μια συσχέτιση συμβάντων. Αντίθετα, με βάση τις πληροφορίες και τα δεδομένα που παράγονται, δομείται ολόκληρο το βιολογικό σύστημα. Στο σύστημα αυτό ελέγχεται η επικοινωνία μεταξύ των μερών καθώς και τα αποτελέσματα που έχει εν τέλει η ενεργοποίηση κάθε μέρους ξεχωριστά.

Για να γίνουν πιο κατανοητές οι έννοιες που μέχρι τώρα περιγράψαμε, θα προχωρήσουμε σε μια συνοπτική παρουσίαση κάποιων βασικών στοιχείων της συστημικής βιολογίας. Φυσικά, καταλαβαίνει κανείς ότι ο ορισμός του πεδίου αυτού είναι σχεδόν φιλοσοφικός και συμβολίζει περισσότερο έναν τρόπο σκέψης και προσέγγισης της επιστήμης της βιολογίας, παρά μια συγκεκριμένη εφαρμογή.

Κατασκευή δικτύων διακίνησης σημάτων

Εφαρμόζοντας μια σειρά μετρήσεων πρωτεϊνών, όπως αυτές που περιγράφονται στο Κεφάλαιο 5, μπορούμε να διερευνήσουμε τα αποτελέσματα της εφαρμογής συγκεκριμένων ερεθισμάτων σε ένα κύτταρο. Έστω λοιπόν ότι γνωρίζουμε κάποιες πρωτεΐνες, που αν συνδεθούν με τις πρωτεΐνες της επιφάνειας του κυττάρου, ενεργοποιούν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Αν μετρήσουμε τις πρωτεΐνες στο εσωτερικό του κυττάρου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής, μπορεί να βρούμε αυξημένες συγκεκριμένες ενδιάμεσες πρωτεΐνες.

Διασταυρώνοντας τα δεδομένα από πολλά τέτοια πειράματα και συνθέτοντας ταυτόχρονα τις παραγόμενες πληροφορίες με αλγόριθμους, καταλήγουμε στην κατασκευή ενός δικτύου που περιγράφει τη διάδοση της πληροφορίας μέσα στο κύτταρο. Για το σκοπό αυτό απαιτείται μεγάλος όγκος δεδομένων.



Εικόνα 6.1: Σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων

Περιγράφοντας συνοπτικά το παραπάνω σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων, έχουμε, στο επάνω μέρος της εικόνας, τα σήματα που προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον. Στην περίπτωση που εξετάζουμε, μπορεί να πρόκειται για τα σήματα που εμείς έχουμε επιλέξει και επιβάλει στο σύστημα του κυττάρου.

Στη συνέχεια, επάνω στην κυτταρική μεμβράνη, έχουμε τις πρωτεΐνες αυτές που μεταφέρουν την πληροφορία στο εσωτερικό των κυττάρων. Πολλές φορές βέβαια μπορεί κάποιο μόριο, ή πρωτεΐνη που μεταφέρει τη συγκεκριμένη πληροφορία να διαπερνά τη μεμβράνη του κυττάρου και να μεταφέρει την πληροφορία απευθείας στο κυτταρόπλασμα. Σκοπός μας εδώ δεν είναι να εξαντλήσουμε τις μεθόδους μετάδοσης πληροφορίας στα κύτταρα, αλλά να δώσουμε μια σχηματική αναπαράσταση.

Αφού συνδεθούν οι πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης με τα εξωτερικά σήματα, «ενεργοποιούνται» και προκαλούν την παραγωγή κάποιων άλλων πρωτεϊνών. Η «ενεργοποίηση» μπορεί να συνεπάγεται την αλλαγή του σχήματος, της δομής ή της σύστασης της πρωτεΐνης αυτής και σε κάθε περίπτωση διευκολύνει την παραγωγή κάποιας άλλης πρωτεΐνης.

Μέσα στο κυτταρόπλασμα βλέπουμε διάφορες πρωτεΐνες να συνδέονται με ευθείες γραμμές, αλλά η απλότητα αυτής της σύνδεσης είναι εντελώς σχηματική. Οι μέχρι τώρα έρευνες έχουν δείξει ότι η μετάδοση των σημάτων μέσα στο κύτταρο είναι αρκετά πολύπλοκη. Πολλές φορές μπορούμε να αναγνωρίσουμε υποδίκτυα, απλοποιώντας το εξεταζόμενο πρόβλημα, όμως στο γενικό σύνολο εκατοντάδες διαφορετικές πρωτεΐνες ενός κυττάρου συνδέονται μεταξύ τους. Πολλές από τις πρωτεΐνες εμφανίζονται σε πολλές διαφορετικές διαδρομές, άλλες δείχνουν να είναι τελικοί σταθμοί διακόπτοντας την διάδοση του σήματος, ενώ άλλες οδηγούν σε κύκλους ανατροφοδότησης και ελέγχου.

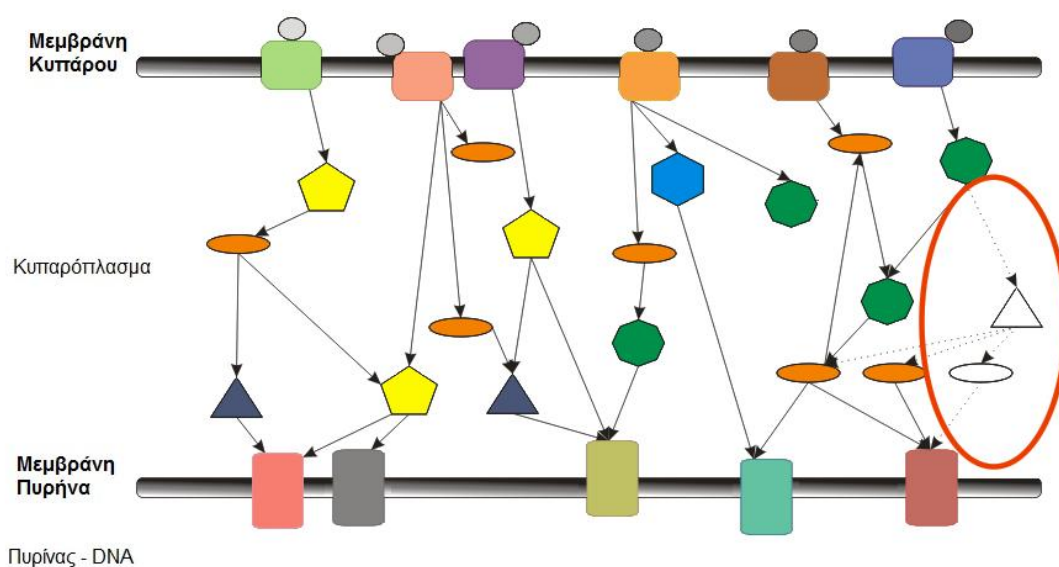
Επίσης, ακόμα και αν μπορούμε να εντοπίσουμε γραμμές σύνδεσης μεταξύ διαφόρων πρωτεϊνών, ο τρόπος σύνδεσης δεν είναι πάντα αυτονόητος. Η ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης μπορεί να έχει ως άμεσο επακόλουθο την ενεργοποίηση μιας άλλης. Μπορεί επίσης η ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης να εμποδίζει την ενεργοποίηση κάποιας άλλης πρωτεΐνης. Οι πρωτεΐνες αυτές μπορούν να ονομαστούν «εμποδιστές» (inhibitors) και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη διάδοση της πληροφορίας σε συγκεκριμένα υποδίκτυα. Μια άλλη περίπτωση είναι να απαιτείται η ταυτόχρονη ενεργοποίηση δύο ή περισσότερων διαφορετικών πρωτεϊνών προκειμένου να ενεργοποιηθεί μια τρίτη. Από την άλλη, μπορεί να απαιτείται μόνο η ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης από μια ομάδα, για να συνεχίσει η διάδοση του σήματος σε έναν κλάδο.

Ενώ τα παραπάνω φαίνεται δυνατό να αναπαρασταθούν με άλγεβρα Boole, όπως γίνεται άλλωστε σε πολλές περιπτώσεις, οι πιο σύγχρονες μελέτες αποκαλύπτουν μια ακόμα τάση. Φαίνεται λοιπόν ότι πολλές φορές δεν αρκεί απλά η παραγωγή μιας πρωτεΐνης για να οδηγήσει στην μεταφορά του σήματος, αλλά παίζει ρόλο και η ποσότητα. Οι πρωτεΐνες λοιπόν πρέπει να μεταδώσουν το σήμα σε επαρκείς ποσότητες και στον κατάλληλο χρόνο, ώστε να μπορέσει να φτάσει το σήμα από το ένα άκρο του δικτύου στο άλλο. Αυτό βέβαια έχει σαν συνέπεια να αυξάνει η πολυπλοκότητα του συστήματος με το οποίο αναπαριστούμε το κύτταρο, αφού εισέρχονται νέες συνιστώσες.

Τέλος, το σήμα που θα καταφέρει να φτάσει στην κυτταρική μεμβράνη οδηγεί στην έκφραση κάποιου γονιδίου. Έτσι κάθε φορά που μεταδίδεται μια πληροφορία το κύτταρο μπορεί να διαιρείται, να πεθαίνει, να παράγει συγκεκριμένες πρωτεΐνες κ.λπ.

Εφόσον έχουμε κατασκευάσει το δίκτυο για ένα υγιές κύτταρο, το λογικό είναι να το συγκρίνουμε με ένα κύτταρο φορέα κάποιας ασθένειας. Έτσι, σκοπό έχουμε να εντοπίσουμε «τι πάει στραβά» και για πιο λόγο το άρρωστο κύτταρο συμπεριφέρεται διαφορετικά από το υγιές. Τέτοιες έρευνες γίνονται ήδη συγκρίνοντας κυρίως καρκινικά με υγιή κύτταρα.

Με την παραπάνω λογική, έστω ότι μετρήσαμε την απόκριση ενός καρκινικού κυττάρου. Το κύτταρο αυτό θεωρούμε ότι φυσιολογικά θα είχε την απόκριση που εξετάσαμε παραπάνω και φαίνεται στην εικόνα 6.1. Αφού κατασκευάσουμε το δίκτυο του άρρωστου κυττάρου, το συγκρίνουμε με αυτό του υγιούς και παρατηρούμε ότι λείπει ένας κλάδος που μπορεί, για παράδειγμα, να αποτελεί την έκφραση μιας εντολής προς το κύτταρο να αυτοκαταστραφεί.



Εικόνα 6.2: Σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων ασθενούς κυττάρου

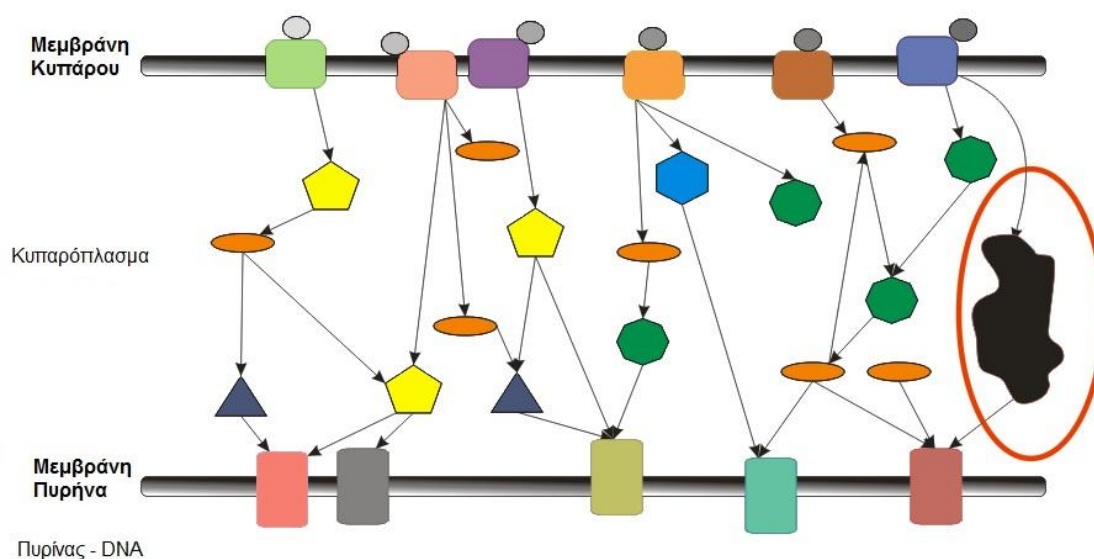
Δοκιμές φαρμάκων

Ένα πεδίο στο οποίο η συστημική βιολογία βρίσκει μεγάλη εφαρμογή είναι η βιομηχανία φαρμάκων. Υπάρχει μεγάλη ελπίδα ότι αν καταφέρουμε να μοντελοποιήσουμε το κύτταρο σαν ένα σύστημα, όπως περιγράψαμε παραπάνω, τότε θα βρεθούν θεραπείες για πολλές ανίατες μέχρι τώρα ασθένειες.

Στη βιομηχανία φαρμάκων ένα σημαντικό πρόβλημα που δυσχεραίνει την ανακάλυψη νέων σκευασμάτων είναι η δυσκολία με την οποία μπορεί να εντοπιστεί ο στόχος του φαρμάκου. Αυτό σημαίνει ότι είναι πολύ δύσκολο να δούμε ξεκάθαρα την αιτία μιας ασθένειας και να δημιουργήσουμε μια δραστική ουσία που θα σχετίζεται με την αιτία αυτή και μόνο. Τα χρήματα και ο χρόνος που απαιτούνται σήμερα για την δημιουργία ενός νέου φαρμάκου, μαζί με την πολύ υψηλή πιθανότητα αποτυχίας, κάνουν τη βιομηχανία αυτή να συγκεντρώνεται στα χέρια μερικών μεγάλων παγκόσμιων παραγωγών. Χρήση της συστημικής βιολογίας στην ανάπτυξη φαρμάκων μπορεί να σώσει χρόνο και χρήμα, οδηγώντας το χώρο της βιομηχανίας φαρμάκων σε νέα άνθιση.

Έχοντας κατασκευάσει το δίκτυο διάδοσης σήματος, τόσο για το υγιές, όσο και για το ασθενές κύτταρο, οι ερευνητές έχουν στα χέρια τους ένα πολύ ισχυρό εργαλείο. Πριν καν αρχίσει η πανάκριβη και μακροχρόνια διαδικασία των δοκιμών, μπορούν να πραγματοποιήσουν προσομοιώσεις σε υπολογιστικά μοντέλα. Έτσι, οι ερευνητές μπορεί να δοκιμάζουν διαφορετικές δραστικές ουσίες, ουσίες που συνδέουν ή διακόπτουν διαδρομές μετάδοσης σήματος και να ελέγχουν παράλληλα την επίδραση που θα είχε η επιβολή της θεραπείας στις υπόλοιπες φυσιολογικές λειτουργίες του κυττάρου.

Σαν παράδειγμα αναφέρουμε την απλοϊκή περίπτωση της εικόνας 6.2, όπου έστω ότι οι ερευνητές έχουν προσδιορίσει ως μέρος της ασθένειας την μη εμφάνιση του κλάδου που βρίσκεται στον κόκκινο κύκλο. Θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα της ασθένειας θα εξαλειφθούν από το κύτταρο, αν καταφέρουμε να επαναφέρουμε την μετάδοση του σήματος που λείπει. Έτσι, διερευνούμε όλες τις πιθανές ουσίες που θα μπορούσαν να επαναφέρουν το δίκτυο του κυττάρου. Έστω ότι η ουσία βρίσκεται με δοκιμές στο μοντέλο όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 6.3: Σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων παρουσία φαρμάκου

Η υπόθεση που κάνουμε εδώ είναι βέβαια υπερβολικά απλή. Στην πραγματικότητα θα πρέπει να εντοπιστούν αρκετές δραστικές ουσίες που αναμένουμε ότι θα λύνουν το πρόβλημα με κάποιο τρόπο. Παράλληλα θα πρέπει να μελετηθούν, από τη φάση του μοντέλου ακόμα, οι παρενέργειες που μπορεί να έχουν οι ουσίες αυτές. Δηλαδή θα πρέπει να μελετηθεί το πως επηρεάζουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του κυττάρου, ώστε ουσίες που εμφανώς έχουν ισχυρές παρενέργειες να απορριφθούν πριν ξεκινήσει η μελέτη στο εργαστήριο.

Φυσικά γνωρίζουμε ότι τα μοντέλα που μπορούμε να κατασκευάσουμε δεν είναι ακριβή, αν και όσο εξελίσσεται ο τομέας αυτός θα γίνονται πιο αξιόπιστα. Έτσι, είναι δεδομένο ότι οι κλινικές μελέτες θα πραγματοποιηθούν κανονικά και πολλές ουσίες μπορεί να απορριφθούν. Σε κάθε περίπτωση είναι σαφές ότι η συστηματική βιολογία θα συμβάλει τόσο στην αναγνώριση πιθανών στόχων για τα φάρμακα (drug target prediction), όσο και στην εξοικονόμηση χρημάτων από άσκοπες έρευνες.

Πέρα από την ιδιαίτερα εμφανή σημασία της συστημικής βιολογίας στην βιομηχανία φαρμάκων για την καταπολέμηση ασθενειών όπως ο καρκίνος, υπάρχει και φοβερά μεγάλο ενδιαφέρον για την αποκρυπτογράφηση των λειτουργιών των κυττάρων και εν τέλει των οργανισμών. Χρησιμοποιώντας τις νέες μαζικές μεθόδους μέτρησης πρωτεϊνών και DNA, οι ερευνητές έχουν πλέον στα χέρια τους μεγάλη ποσότητα δεδομένων, αλλά και το εργαλείο, τη συστημική βιολογία δηλαδή, για να τα αξιοποιήσουν.

Αποκρυπτογραφώντας τις οδούς διάδοσης σημάτων στα κύτταρα και τον οργανισμό ολόκληρο, μπορούν οι ερευνητές να προβλέψουν την επίδραση διαφόρων ουσιών. Έτσι όσο πιο ακριβή και αξιόπιστα γίνονται τα συστημικά μοντέλα, τόσο πιο κοντά στην επίλυση διαφόρων βιολογικών προβλημάτων θα φθάνουμε.

Θα μπορούμε να προβλέψουμε την επίδραση ουσιών στον οργανισμό μας, μαζί με όλες τις πιθανές παρενέργειες, χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η ζωή κανενός και χωρίς πολυδάπανες έρευνες. Επίσης, θα μπορεί να προβλεφθεί και η επίδραση διάφορων εξωτερικών παραγόντων στην υγεία μας, όπως ρύποι ή επεξεργασμένες χημικά τροφές. Μαζί με τα παραπάνω, μπορεί κανείς να σκεφτεί κανείς πολλές ακόμα εφαρμογές που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη ζωή του ανθρώπου.